

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année Scolaire 1961-1962 — Thèse N° 47

Le Chlorothiazide
Son association avec l'acétazolamide
dans le traitement
de l'ascite des carnivores

THESE

présentée à la

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

soutenue publiquement le 29 Juin 1962

pour obtenir le grade de DOCTEUR-VETERINAIRE

par

Michel DURAND

né le 1^{er} Novembre 1936 à BOLLENE (Vaucluse)



Imprimerie Générale Lyonnaise
32, Cours Gambetta - LYON

1962

Le Chlorothiazide
Son association avec l'acétazolamide
dans le traitement
de l'ascite des carnivores



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Le Chlorothiazide
Son association avec l'acétazolamide
dans le traitement
de l'ascite des carnivores

THESE

présentée à la

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

soutenue publiquement le 29 Juin 1962

pour obtenir le grade de DOCTEUR-VETERINAIRE

par

Michel DURAND

né le 1er Novembre 1936 à BOLLENE (Vaucluse)



Imprimerie Générale Lyonnaise
32, Cours Gambetta - LYON

1962

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur	M. TAPERNOUX
Directeur honoraire	M. JUNG
Professeurs honoraires	M. DOUVILLE
	M. CUNY

PROFESSEURS

Physique et Chimie biologiques, Pharmacie, Toxicologie, Hygiène et Inspection du lait	M. TAPERNOUX
Anatomie descriptive, Anatomie appliquée	M. BARONE
Physiologie, Pharmacodynamie, Thérapeutique, Matière médicale	M. BOST
Histologie, Embryologie, Tératologie, Anatomie pathologique, Inspection des aliments d'origine animale	M. LUCAM
Zoologie appliquée, Botanique appliquée, Parasitologie	M. EUZEBY
Technique chirurgicale, Pathologie chirurgicale . . .	M. COLLET
Propédeutique, Séméiologie et Pathologie des Monogastriques, des Oiseaux et Ruminants, Législation Vétérinaire	M. FLORIOT
Pathologie médicale du bétail et des Animaux de basse-cour	M. COTTEREAU
Pathologie de la reproduction, Obstétrique	M. BERTRAND
Pathologie générale et Microbiologie, Maladies légalement contagieuses et Police sanitaire	M. JOUBERT
Agronomie, Economie rurale, Zootechnie générale et génétique, Ethnologie, Hygiène, Alimentation . . .	M. JEAN-BLAIN

CHEFS DE TRAVAUX

MM. MAGAT, FERNEY, FLACHAT, RUCKENBUCH : Agrégés

MM. BUSSIERAS, OUDAR, PAVOT

Assistants : VAN HAVERBEKE, CLAUDE

EXAMINATEURS DE THESE :

Président : Professeur M. LEVRAT

Premier Assesseur : Professeur M. FLORIO

Deuxième Assesseur : Professeur M. COTTEREAU

La Faculté de Médecine et l'Ecole Nationale Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Qu'elle trouve dans ce travail l'expression
de mon affection et de ma profonde reconnaissance
pour tous les sacrifices qu'elle
s'est imposée pour moi.

A MA FIANCEE

Gage de mon profond amour.

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur LEVRAT

de la Faculté de Médecine de Lyon

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence du Jury de notre
thèse.

Nous adressons nos remerciements très
respectueux.

A Monsieur le Professeur FLORIO

Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Professeur de Médecine

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Témoignage de notre reconnaissance
pour sa bienveillante attention à notre
égard et pour l'enseignement qu'il nous
prodigue.

A Monsieur le Professeur COTTEREAU

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qu'il trouve ici nos remerciements pour
avoir bien voulu faire partie du Jury de
notre thèse et l'expression de notre grati-
tude.

INTRODUCTION

Le chlorothiazide (6 chloro, 7 sulfamyl, 1-2-4 benzothiazide, 1-1 dioxyde) est un diurétique dont le spectre d'élimination électrolytique est remarquablement étendu; il agit d'une part comme inhibiteur de l'anhydrase carbonique ; d'autre part, il possède une activité chlorurétique à la manière des diurétiques mercuriels qui bloquent de façon élective la réabsorption chlorée.

Ce n'est qu'expérimentalement que le chlorithiazide a été utilisé chez les animaux, en particulier pour en étudier les propriétés physiologiques et la toxicité. En médecine humaine, du fait même de sa faible toxicité et de son activité par voie orale, il constitue un bon moyen de traiter les œdèmes et les rétentions chloro-sodées.

Associé à l'acétazolamide, les médecins ont obtenu de bons résultats dans le traitement de l'ascite.

En regard de ces résultats de la médecine humaine, c'est sur les conseils et sous la direction de M. le Professeur Florio, que nous avons décidé d'expérimenter, du point de vue thérapeutique, l'association acétazolamide-chlorothiazide en Médecine Vétérinaire plus particulièrement dans les ascites des carnivores.

Dans une première partie nous commencerons l'étude du chlorothiazide en envisageant la biochimie et la pharmacodynamie de ce corps; nous le comparerons brièvement aux autres diurétiques: acétazolamide et mercuriels.

Avant d'aborder l'utilisation du chlorothiazide en clinique vétérinaire, nous évoquerons l'étiopathogénie de l'ascite des carnivores domestiques, les raisons d'une association chlorothiazide-acétazolamide dans un but thérapeutique. Nous rapporterons nos observations cliniques en terminant ce second chapitre par l'analyse de nos résultats.

PREMIERE PARTIE

1. — HISTORIQUE

C'est en 1942 que HOBBER, constatant l'existence d'une acidose sanguine avec alcalinisation des urines, au cours de cures de sulfanilamide, eut l'idée que la sulfanilamide pouvait avoir un effet inhibiteur sur l'anhydrase carbonique à l'échelon du tube rénal.

Il serait superflu de reprendre ici la série des hypothèses et des déterminations expérimentales qui, à partir de la constatation de l'inhibition de l'anhydrase carbonique par la sulfanilamide, de la présence d'une concentration élevée de cet enzyme dans le tissu rénal et d'observations cliniques, ont conduit à une classe de médicaments extrêmement importants qui doivent à une fonction sulfamidée, fixée sur des cycles ou des hétérocycles variés, une très forte activité inhibitrice sur l'anhydrase carbonique, et qui sont utilisés comme diurétiques.

Le chef de file de ces médicaments fut découvert en 1950 par ROBLIN. C'est l'Acétazolamide (2 acétyl amino - 1,3,4-thiadiazol-5 sulfonamide). Rapidement, l'Acétazolamide prit une place importante parmi les médicaments diurétiques à côté des composés mercuriels.

Puis, tandis que l'Acétazolamide commençait d'être accusée, car son action, trop passagère, pouvait conduire à des troubles électrolytiques sanguins graves, à cause d'une acidose pouvant apparaître à la suite de la débacle sodée due à son administration, les laboratoires de recherches MERCK mettaient au point en 1957 un composé sulfamidé qui, en plus d'une action inhibitrice de l'anhydrase carbonique, inhibait non seulement la réabsorption tubulaire du sodium mais aussi celle du chlore : il s'agissait du Chlorothiazide (6 Chloro - 7 Sulfamyl - 1, 2, 4 Benzothiadiazide - 1-1 Dioxyde).

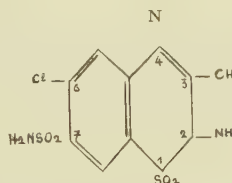
2. — LE CHLOROTHIAZIDE

ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE

Elle a été faite de façon très précise par NOVELLO et SPRAGUE en 1957.

Etudiant les sulfonamides aromatiques dans les Laboratoires de recherches MERCK, NOVELLO et SPRAGUE, BEYER et Coli., reconnaissent une activité diurétique au benzène disulfonamide et plus particulièrement au benzène 1,3 disulfonamide.

Mais l'étude chimique de composés de ce type ou le groupe acylamine occupe une position ortho par rapport à un des groupes sulfamyl, conduit à un corps nouveau d'intérêt plus grand. La fermeture de la chaîne entre le groupe sulfamyl et le groupe acylamine adjacent, produit le benzothiadiazide dioxyle, dont le dérivé le plus actif le 6 chloro-7 sulfamyl-1, 2, 4 benzothiadiazide-1-1 dioxyle, a reçu le nom de chlorothiazide.



Le chlorothiazide est un composé cristallin, incolore ; son poids moléculaire est de 295,7, son point de fusion de 343° C. Il se comporte comme un acide bibasique.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE.

Inhibition de l'anhydrase carbonique in vitro (selon BEYER) :

Le pouvoir d'inhibition du chlorothiazide mesuré par la méthode de PHILPOT et PHILPOT se situe entre celui du sulfanilamide et celui de l'acétazolamide : la concentration moléculaire déterminant une inhibition de 50 pour 100 est de $1,3 \times 10^{-5}$ pour le sulfanilamide, $1,7 \times 10^{-6}$ pour le chlorothiazide et $7,2 \times 10^{-8}$ pour l'acétazolamide.

Action sur la diurèse et l'excrétion urinaire des électrolytes : Expérimentations de FORD, MOYER et SPURR sur des chiens non hydratés, anesthésiés recevant par voie endoveineuse une dose unique de chlorothiazide à la posologie de 0,5 mg/Kg et de 10 mg/Kg.

Composé	Concentration moléculaire déterminant une inhibition procentuelle de		
	25	50	75
Sulfanilamide	$5,6 \times 10^{-6}$	$1,3 \times 10^{-5}$	$3,9 \times 10^{-5}$
Chlorothiazide	$7,5 \times 10^{-7}$	$1,7 \times 10^{-6}$	$4,9 \times 10^{-6}$
Acétazolamide	$2,5 \times 10^{-8}$	$7,2 \times 10^{-8}$	$2,5 \times 10^{-7}$

L'action du chlorothiazide est surtout remarquable en ce qui concerne l'excrétion du sodium et du chlore. Pour le sodium elle augmente 20 fois la valeur de la concentration témoin à la dose de 10 mg/Kg tandis que pour le chlore cette augmentation est de 14 fois la valeur témoin à la dose de 0,5 mg/kg et de 31 fois à la dose de 10 mg/Kg.

Cette action est plus modérée en ce qui concerne l'élimination du potassium et de l'eau. L'influence de la drogue est en rapport assez étroit avec la dose administrée surtout en ce qui concerne l'excrétion du sodium, du chlore et de l'eau.

Les mêmes auteurs ont répété leurs expériences sur des chiens hydratés par injection de 35 cm³ d'eau par Kg. de poids vit. Ils ont pu constater la similitude des réponses de la diurèse et de l'excrétion électrolytique sous l'influence de la drogue, que le chien soit hydraté ou non.

BEYER a mesuré l'activité du chlorothiazide sur l'excrétion électrolytique chez les chiens soumis à un régime riche en chlorure de sodium, 3 grammes par jour associés soit au bicarbonate de sodium, soit au chlorure d'ammonium aux mêmes doses. Ainsi, il a pu constater que le chlorothiazide provoque une très importante excrétion de chlore et de sodium chez le chien soumis à un régime riche en ces deux électrolytes, et tout particulièrement si l'anion est introduit sous forme de chlorure et non de bicarbonate. De plus, la drogue est efficace malgré l'acidose que crée l'injection de NH₄ Cl simultanée à celle de Na Cl; dans ce cas l'acétazolamide n'agirait plus. Son action est alors équivalente à celle qu'elle exerce sur le chien recevant un régime normal.

Le même auteur a pu montrer aussi que le chlorothiazide à une dose totale inférieure à 1 mg/Kg par voie veineuse suffit à supprimer la rétention salée créée par l'administration de $9 \propto$ fluorohydrocortisone.

Influence hémodynamique du chlorothiazide (selon FORD, MOYER et SPURR) :

Le chlorothiazide a un retentissement hémodynamique des plus faibles et en particulier il ne modifie pas de façon appréciable l'hémodynamique rénale.

Action du chlorothiazide sur le pH urinaire (selon BEYER) :

A forte dose (dose initiale 6,25 mg/Kg, IV, suivie d'une perfusion de 20 minutes de 7,25 mg/Kg), la drogue élève le pH urinaire, cette action est caractéristique de l'effet des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Il s'agit d'une excrétion accrue des bicarbonates par l'urine. A doses plus modérées, 20 fois plus faible, l'acidité urinaire est augmentée, sans doute grâce au remarquable pouvoir d'excrétion chlorée que possède le chlorothiazide à petites doses.

Doses per os	Heures	Excrétion électrolytique en μ Eq						Volume diurèse en ml.	
		Na		K		Cl		par rapport aux valeurs témoins: 2 ^e chiffre	
3mg/kg 6 chiens	0 - 1	3,8	1,4	1,3	0,7	3,2	1,2	310	291
	0 - 2	10,0	2,3	2,8	1,1	9,9	2,0	550	534
	0 - 4	19,4	4,8	5,1	2,0	19,7	5,0	702	704
	0 - 6	25,4	5,8	7,0	2,6	25,6	5,8	778	773
1mg/kg 6 chiens	0 - 1	3,3		1,3		2,9		242	
	0 - 2	7,8		2,3		5,2		496	
	0 - 4	12,7		4,2		13,7		735	
	0 - 6	13,8		5,4		15,6		814	

Activité du chlorothiazide administré par voie orale :

Les résultats précédents ont été obtenus à la suite de l'administration par voie veineuse. Les expériences de BEYER rendent compte de l'action du chlorothiazide par voie orale. Tableau 2.

Son action est quasi constante. Elle se manifeste 6 fois sur 6 à la dose de 3 mg/Kg et 5 fois sur 6 à la dose de 1 mg/Kg. Cette action est superposable à celle du produit administré par

voie veineuse. Elle s'exerce surtout sur l'excrétion urinaire du sodium, sensiblement équivalentes et qui, 6 heures après l'administration de la drogue, représentent encore 4 fois leurs valeurs témoins.

Par voie orale, l'action du produit est rapide, manifeste dès la première heure, indiquant une bonne absorption intestinale chez le chien. Elle est la plus forte entre la seconde et la quatrième heure après l'injection du composé et s'affaiblit considérablement entre la quatrième et la sixième heure.

Persistance de l'action diurétique du chlorothiazide administré per os à des doses faibles répétées : 5 mg/Kg par jour pendant 5 jours. BEYER a constaté que l'action de la drogue sur l'excrétion électrolytique est encore intacte au cinquième jour ; les urines restent acides à cette dose et il ne se développe jamais d'acidose sanguine dans les deux heures qui suivent l'injection du chlorothiazide et durant toute l'expérimentation.

Autres effets pharmacologiques :

Le chlorothiazide diminue l'activité de la sécrétion gastrique des estomacs de PAVLOV. Cet effet doit être en rapport avec l'inhibition de l'anhydrase carbonique.

Mais la drogue n'exerce pas ce rôle inhibiteur de l'anhydrase carbonique en ce qui concerne les érythrocytes et le système nerveux central.

Bien que sans action sur l'appareil cardio vasculaire du chien anesthésié, le chlorothiazide est susceptible de régulariser un rythme cardiaque expérimentalement perturbé. PINES, SALAZAR et LOPEZ ont bien étudié cette propriété de la drogue chez le chien.

CYCLE DU CHLOROTHIAZIDE

Dans les liquides intracellulaires, le taux de distribution de la drogue est sensiblement égal à celui des liquides extracellulaires.

Dans le sang, on remarque que la concentration en chlorothiazide est plus grande dans le plasma que dans le sang total. Quatre heures après une injection intraveineuse de chlorothiazide marqué, le rapport de la concentration érythrocytaire à la concentration plasmatique, est égal à 0,7 il n'y a donc pas eu accumulation de la drogue dans les hématies.

Une partie considérable de la dose administrée par voie orale est éliminée par les urines : 28 à 59 pour 100, 27 heures après l'ingestion à la dose de 40 mg/Kg et ce pourcentage reste élevé quand le produit est donné tous les jours pendant longtemps.

Le chlorothiazide est éliminé par les reins à un taux supérieur à celui de la filtration glomérulaire : le rapport de la « clearance » du chlorothiazide à celle de la créatinine est nettement supérieur à l'unité.

L'élimination extrarénale existe car chez le chien néphrectomisé, le composé disparaît lentement du plasma à une vitesse uniforme : 0,75 à 0,34 pour 100 par minute. La concentration en chlorothiazide marqué est mesurée dans les différents tissus chez ces chiens néphrectomisés sacrifiés, 4 heures après l'ingestion. De petites quantités de la drogue sont décelées dans les poumons, la rate et des quantités importantes sont trouvées dans le foie, l'estomac et le grêle, mais surtout 30 pour 100 environ du produit sont présents dans la bile.

TOXICITE DU CHLOROTHIAZIDE

Les intoxications aiguës et subaiguës étudiées chez la souris, le rat et le chien ne se traduisent par aucun signe spécifique. Les doses léthales minimales chez la souris sont de 1.120 mg/kg par voie veineuse et 8,5 g/kg par voie orale.

Des chiens traités pendant 6 mois per os à des doses variant entre 20 et 80 mg/jour ne présentent pas de signes toxiques. Les organes hématopoïétiques tolèrent très bien ces cures prolongées de chlorothiazide ; la diurèse est majorée durant les premières semaines puis reprend une valeur normale, la courbe pondérale n'est pas sensiblement modifiée.

Du point de vue électrolytique, on enregistre une augmentation marquée, jusqu'au 6ème mois, de l'excrétion du chlore et du sodium. L'élimination du potassium est également accrue même au terme de l'expérience mais plus modérément. L'équilibre électrolytique n'est jamais rompu.

Au cours du symposium sur le chlorothiazide rapporté par « The annals of the New-York academy of Sciences », BEYER, interrogé sur la possibilité de voir apparaître une acidose ou une alcalose sanguine chez le chien, répondit négativement, citant ses expériences de toxicité pendant lesquelles il leur administre quotidiennement 80 mg/Kg pendant 6 mois, ou des

doses de 500 à 1000 mg/Kg par jour pendant des périodes plus courtes (ici il rappelle que des doses de 0.05 mg/Kg sont décelables par leurs effets).

3. COMPARAISON AVEC LES AUTRES DIURETIQUES

Chimiquement le chlorothiazide s'apparente à l'acétazolamide et a effectivement in vitro un effet inhibiteur de l'anhydrase carbonique, mais les effets diurétiques des 2 produits sont très différents.

Les analogies avec les composés mercuriels sont assez étroites, les 2 types de diurétiques provoquent une élimination chlorurée sodique.

1°) En ce qui concerne l'action sur la diurèse et l'excrétion électrolytique, le chlorothiazide a une influence beaucoup plus nette sur l'excrétion urinaire du sodium que celle qui est exercée par les mercuriels et l'acétazolamide ; il se distingue des autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique par ses remarquables possibilités chlorurétiques, l'acétazolamide agissant électivement sur l'élimination des cations en particulier du K^+ et n'intéressant pas ou de façon mineure, l'excrétion chlorée.

2°) En ce qui concerne les modifications du pH urinaire, le chlorothiazide (à doses modérées) agit peu sur le pH urinaire ou le modifie dans le sens de l'acidose et ceci rapproche chlorothiazide et mercuriels.

3°) En ce qui concerne la rapidité et la durée d'action, le chlorothiazide ainsi que l'acétazolamide agissent vite. Au contraire, l'action des mercuriels est lente à se manifester.

La durée d'action du chlorothiazide est beaucoup plus brève que celle de l'acétazolamide : per os, à la dose de 5 mg/Kg, l'action du chlorothiazide est épuisée après 5 heures, celle de l'acétazolamide dans les mêmes conditions expérimentales et avec la même posologie est encore manifeste à ce moment.

4°) En ce qui concerne la persistance de l'action à des doses faibles répétées, le chlorothiazide est toujours actif le 5ème jour de son administration quotidienne per os. Dans des conditions expérimentales identiques, la dose administrée ne variant pas, l'action de l'acétazolamide est nulle au même moment. Ce rapide déclin de l'efficacité de l'acétazolamide est sans doute en rapport avec l'acidose créée par son administration répétée et qui n'apparaît pas lorsque le chlorothiazide est utilisé.

5°) Enfin, en ce qui concerne l'influence du Cl Na ingéré, sur l'action des composés diurétiques :

a) régime riche en Cl Na.

Les mercuriels ont une action marquée, moins considérable cependant que celle du chlorothiazide sur l'excrétion sodée et chlorée. La persistance de l'activité du chlorothiazide sous acide provoquée par l'ingestion de Cl NH₄ est remarquable, ceci l'oppose à l'acétazolamide sans effet alors : RELMAN, MAREN.

b) régime pauvre en Cl Na.

L'action de l'acétazolamide, des plus limitées, s'épuise très rapidement à la dose de 5 mg/Kg par jour per os.

Les mercuriels à la dose équivalente de 5 mg/Kg, administrée le 2ème jour par voie intramusculaire dans des conditions expérimentales analogues, donnent une bonne excrétion du chlore, du sodium et du potassium, moins considérable cependant que celle qui est réalisée par la chlorotiazide, excrétion qui persiste au quatrième jour. Un fait intéressant doit être souligné : comme le chlorothiazide, les mercuriels élèvent le pH urinaire quand le chien est soumis à un régime pauvre en Cl Na.

Les deux tableaux suivants permettent de comparer d'une part l'action des différents diurétiques sur l'élimination du sodium (Tableau 3) d'autre part leur action sur les différents électrolytes. (Tableau 4).

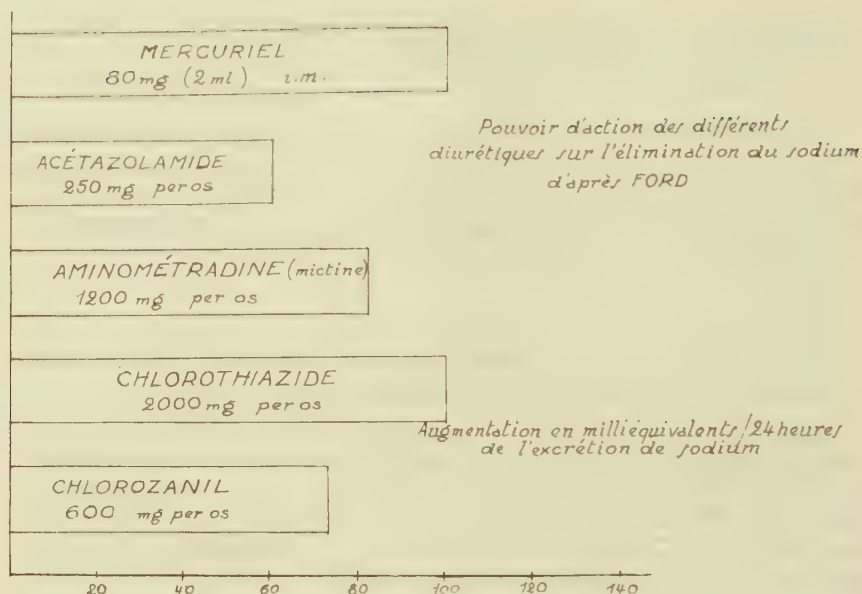
4. — MODE D'ACTION DU CHLOROTHIAZIDE.

Le mécanisme du mode d'action du chlorothiazide n'est pas complètement élucidé. Un fait semble certain : l'absence de modifications instables de la filtration glomérulaire et du débit rénal.

Les résultats de l'administration simultanée, ou successive d'acétazolamide ou de composé mercuriels et de chlorothiazide ont permis d'entrevoir l'existence de mécanisme communs.

En effet, l'administration préalable d'acétazolamide diminue l'activité du chlorothiazide ce qui laisse envisager un effet compétitif sur le même phénomène rénal. On sait d'ailleurs que, in vitro, le chlorothiazide a une action inhibitrice modérée sur l'anhydrase carbonique.

D'autre part, si on donne simultanément du chlorothiazide et du mercurylurée à des doses suffisantes pour que chacun



	Cl	Na	K	NH ₄	CO ₃ H ⁻	Phosphite
Diurilix	+++	++++	++	±	+	±
Diamox	0	++	+++	±	++++	±
Mercuriel	+++	++++	±	+	0	0

ait un effet maximum, les actions chlorurées sodiques s'additionnent ce qui évoque un siège d'action différent. En effet, les mécanisme d'action du chlorothiazide et des mercuriels ne sauraient être confondus. Il est bien connu que les mercuriels ont une affinité certaine pour le groupe sulphydryl et que leurs effets diurétiques peuvent être inhibés par le B.A.L., 2-3 dimercapto propanol. BEYER a montré que 100 mg de B.A.L. injectés par voie intramusculaire ne modifient en rien l'action du chlorothiazide.

De récentes expériences utilisant la technique de la diurèse interrompue, « stop-flow » de MALVIN, VENDER et COLL, « stop-flow » de MALVIN modifié par KESLER et COLL., tendent à prouver que le chlorothiazide diminue la réabsorption du Na et du K dans le tube proximal, et augmente la sécrétion tubulaire distale du K mais ne modifie pas la concentration sodée de l'urine du tube distal.

5. — PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

D'après son étude pharmacologique, l'emploi du chlorothiazide paraît souhaitable dans tous les cas où il existerait une rétention hydrique et chlorosodée.

Dans les rétentions d'origine rénale, qu'il s'agisse de néphrite ou de néphrose, les médecins de l'homme n'ont pas eu jusqu'à présent de résultat intéressant. Par contre, dans toutes les formes d'insuffisance cardiaque, sans insuffisance rénale, le médicament s'est montré efficace en faisant disparaître les œdèmes cliniques. En plus de ces cardiopathies, d'autres indications majeures sont connues : l'hypertension artérielle et les toxémies gravidiques.

Le traitement de l'ascite au moyen du chlorothiazide fut rapidement envisagé par les médecins : LARAGH et SHERLOCK séparément, rapportent leurs premières expérimentations au cours du Symposium sur le chlorothiazide à New-York. Ce médicament fut employé très tôt par les services hospitaliers français, et Gaultier, l'un des premiers, publia ses observations. Les résultats dans cette affection particulièrement délicate à traiter furent encourageants : quelquefois l'assèchement était obtenu en quelques jours ; d'autre fois, certains effets secondaires venaient limiter l'emploi du chlorothiazide.

Dans la seconde partie de notre travail, nous allons envisager les résultats obtenus dans le traitement de l'ascite des carnivores au moyen du chlorothiazide administré en association avec l'acétazolamide.

DEUXIEME PARTIE

1) *L'ascite des Carnivores domestiques.*

L'étiopathogénie de l'ascite des carnivores domestiques est très complexe ; Corticelli dans sa récente monographie (« l'ascite del cane ») en a fait une étude remarquable.

Selon Corticelli la particulière fréquence de l'ascite chez le chien est due :

— à la dimension du foie en égard à la masse totale du corps, avec la conséquence d'une extension majeure du lit sinusoidal hépatique. Le rapport de la masse hépatique reportée au corps est de 3/100 chez le chien, 2/100 chez l'homme, 1,1/100 chez le cheval (ElleMBERGER et BAUM)

— L'Hypoalbuminémie constitutionnelle qui est une caractéristique de l'espèce canine. Les protéines sériques totales d'un chien adulte, exprimées en grammes pour cent sont assez variables suivant la méthode de dosage employé par leurs auteurs mais tous trouvent des valeurs inférieures à celles des autres animaux domestiques et de l'Homme.

Groulade 5,5 - 6 chez le chien

Borgatti 5,5 - 6,6 chien

» 6,1 - 7,3 cheval

» 7,4 bœuf

» 6,3 - 7,4 porc

» 7,2 l'homme

— la présence d'un sphincter supra hépatique sensible à l'action de l'histamine d'où la facilité d'apparition d'une hypertension portale.

— la fréquence des maladies rénales avec pertes protéiniques probables.

— la fréquence des toxicoses coexistant avec des maladies rénales : libération d'histamine et augmentation de la perméabilité capillaire.

Sur ces chiens, prédisposés comme nous venons de le voir, l'apparition d'œdèmes et particulièrement d'épanchements péritoneaux sera un signe objectif de maladies générales graves. Corticelli sur 38 cas note :

— 11 cardiopathies diverses qui, toutes sauf une, avaient un retentissement hépatique plus ou moins discret : hépatomégalie, stase sanguine, foie cardiaque, cirrhose atrophique (3 cas seulement).

— 5 syndromes hépaticorénaux où coexistèrent une néphrite et une cirrhose hépatique atrophique.

— 8 processus néoplasiques qui concernaient directement ou secondairement le foie.

— 5 tuberculoses (dont 3 avec des lésions hépatiques spécifiques).

— les 9 autres cas faisaient suite à des péritonites (corps étrangers, parasites) à des affections de la sphère utérine; il y avait une "ascite juvénile".

Cette statistique concorde à peu près avec celles des autres auteurs; cependant, en France, il est nécessaire d'y ajouter la maladie de CUILLE et DARRASPEN due à ANGIOSTRONGYLUS VASORUM surtout importante dans le Sud-Ouest de la France où cette affection est enzootique et sévit chez au moins 15/100 des individus (Florio, Euzeby).

Dans notre expérimentation qui porte sur des animaux hospitalisés dans le service de clinique médicale au cours de l'année 1961, nous avons traité avec notre thérapeutique surtout des ascites mécaniques d'étiologies diverses mais régulièrement nous avons tuberculiné ces animaux de manière à éliminer les ascites tuberculeuses.

2) Mode d'administration et Posologie du chlorothiazide dans l'ascite des carnivores domestiques.

Nous utilisons essentiellement la voie buccale du fait de sa facilité d'emploi chez nos animaux domestiques. Pour cela, nous employons les spécialités suivantes :

Acétazolamide comprimés à 250 mg (Diamox [n. d.])

Chlorothiazide comprimés à 500 mg (Diurilix [n. d.])

En regard des expériences citées plus haut, nous avons décidé de donner les deux médicaments en deux prises quotidiennes.

Chez le chien, la posologie correspond environ à 10 mg/kg d'acétazolamide et 20 mg/kg de chlorothiazide par jour, plus exactement nous administrons tous les matins 1/4 de comprimé de Diamox et 1/4 de comprimé de Diurilix que nous répétons tous les soirs. A deux reprises nous avons doublé cette dose journalière.

Pour les chats la posologie est réduite de moitié.

Le traitement est répété tous les jours, sa durée est variable.

L'association des deux diurétiques se motive par les faits suivants :

L'acétazolamide agit presque uniquement sur l'élimination des cations; la fuite du sodium, résultat de l'inhibition de l'anhydrase carbonique, favorise la rétention chlorée; il en résulte une acidose hyperchlorémique qui va rapidement inactiver les effets diurétiques de l'acétazolamide qui aura donc une activité brutale et éphémère. On doit remarquer que cet acidose est expérimentalement difficile à obtenir chez le chien (travaux de FRIEDBERG et thèse de GUILBAUX).

Le chlorothiazide nous l'avons vu, possède une action élective sur l'élimination du chlore à côté de son action sur les cations analogue à celle des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Les variations de pH sanguin ne modifient pas l'efficacité de ce diurétique (l'élimination sodée persiste aussi bien dans l'acidose provoquée par la surcharge en chlorure d'ammonium que dans l'alcalose due à l'administration de bicarbonate de soude). Sa toxicité est très faible.

De là, l'indication d'une association chlorotiazide acétazolamide dans le traitement des rétentions hydrochlorurées : les deux sulfamides se complètent mutuellement pour provoquer une fuite rénale portant sur l'ensemble des ions constituant l'équilibre humoral, et semblent en se régularisant l'un et l'autre, pouvoir maintenir cet équilibre tout en conservant une grande activité.

3) *Observations cliniques - Observation n° 1.*

Mr B.....; O.....

Un chien de race commune, noir et blanc, âgé de 9 ans est hospitalisé le 5 octobre 1961 à cause d'une ascite volumineuse avec des œdèmes des parties déclives du corps; ces signes sont apparus depuis une quinzaine de jours.

Nous notons un ventre de batracien, signe du flot positif, des œdèmes des postérieurs, du fourreau, de l'abdomen et même du thorax.

Le chien est en orthopnée.

Les vaisseaux veineux de l'œil sont dilatés; un pouls veineux rétrograde existe; le pouls artériel est faible; nous comptons 132 pulsations.

A l'auscultation, nous observons une arythmie irrégulière non respiratoire, ainsi qu'un souffle protosystolique qui disparaîtra après injection de 50 centigrammes de camphosulfonate de sodium (souffle fonctionnel d'insuffisance tricuspidiennne). La percussion de l'aire cardiaque révèle une augmentation de la zone de matité.

Il existe une dysurie avec des traces d'albumine mais pas de pigments biliaires.

Le 6 octobre, une ponction de 2 litres de liquide d'ascite est pratiquée. Le liquide est transparent, citrin; la réaction de RIVALTA est négative (transsudat).

Le propriétaire nous signale un appétit capricieux avec alternances de diarrhée et de constipation.

Le traitement sera le suivant :

Du 7 au 17 octobre : Istocardyl 2 cm³

Du 17 au 20 octobre : Istocardyl 1 cm³

En 3 semaines, l'animal recevra 8 fois une injection intramusculaire de 0,2 gramme de vitamine C

Du 7 au 11 octobre, une cuillerée à café matin et soir de Noxi Diuryl que nous devons interrompre car l'administration de ce médicament déclenche des vomissements.

Le 11 octobre, nous commençons l'association thérapeutique suivante : 250 mg de chlorothiazide et 125 mg d'acétazolamide.

Le 11, troisième ponction, complète cette fois, sous tonocardiaque. Jusqu'ici, l'ascite s'était toujours rapidement reformée; c'est alors que l'administration du Diamox et du Diurilux commence. A partir de ce jour, l'animal urine abondamment et l'ascite ainsi que les œdèmes disparaissent.

Au cours du traitement, nous avons observé du point de vue cardiaque :

le 6 octobre 168 pulsations cardiaques
 le 9 octobre 170 pulsations cardiaques
 le 10 octobre 148 pulsations cardiaques
 le 12 octobre 120 pulsations cardiaques
 le 22 octobre 130 pulsations cardiaques

A cette date le souffle disparaît après avoir passé par une période où il était plus audible, vers le 11 octobre.

Du point de vue sanguin :

	Le 11 octobre	Le 19 octobre	Le 26 octobre
R.A. (Réserve Alcaline) = 50 %		= 35,5 %	
Cl G	6,57	2,48	2,5
———— (1) = ———— = 0,86		———— = 0,63	———— = 0,54
Cl P	7,63	3,9	4,6
K = 175 mg/litre		= 188 mg/litre	= 164 mg/litre

Le 27 octobre, l'animal est rendu à son propriétaire. Les épanchements liquidiens sont disparus, l'état général bon, l'animal plus vif mange bien.

Nous ordonnons en alternance : une semaine 1/2 comprimé de diamox et de diurilix. La semaine suivante : solucamphre Delalande, cinquante gouttes par jour.

Observation N° 2.

M. G....., St P.

Chien courant, noir, âgé de 10 ans, 22 kg, présenté à ¹ clinique médicale le 8 avril 1961.

Le chien a le ventre volumineux. La succussion et la position assise permettent, sans erreur possible de porter le diagnostic d'ascite.

D'autre part, nous observons une forte dyspnée et un souffle labial; à l'auscultation, nous notons un souffle d'insuffisance valvulaire.

Les commémoratifs sont les suivants : le début de l'ascite remonte à 2 ou 3 semaines mais depuis plus longtemps le chien était essoufflé.

La température rectale est de 38° 2.

Le 9, tuberculation qui sera négative.

Le 10, ponction modérée de l'ascite sous tonocardiaque,

(1) R.A. = Réserve Alcaline

Cl G

———— = Rapport chloré érythro-plasmatique

Cl P

C E

———— = Rapport cholestérol estérifié sur cholestérol total.

C T

Nous commençons le traitement suivant :

huile hétéro-camphrée en injection intra-musculaire, 3 cm³

acétazolamide 1/2 comprimé

chlorothiazide 1/2 comprimé

Le 11 avril nouvelle ponction de 3 litres cette fois, mais tout de même seulement partielle.

Le liquide d'ascite est rosé; Rivalta très faiblement positive; présence d'hématies dans le culot de centrifugation.

Urines normales, rien à signaler

Urée sanguine, 0,30 gramme par litre

Rapport cholestérol estérifié sur cholestérol total :

C E 0,7

----- = ----- = 0,56

C T 1,25

Rapport chloré erythroplasmatique $\frac{Cl G}{Cl P} = \frac{4,5}{5,9} = 0,76$

Réserve alcaline : 43 %

Kaliémie : 180 mg par litre

Le traitement sera poursuivi aux mêmes doses pendant toute la durée de l'hospitalisation.

Le 16, nouvelle ponction, complète cette fois, environ 5 litres. L'animal supporte bien cette intervention, l'appétit est bon, la dyspnée est disparue, le poids de l'animal est de 18,5 kg.

L'examen du culot de centrifugation du liquide d'ascite est riche en hématies, nous trouvons aussi des monocytes, des lymphocytes et même des lymphoblastes, mais pas de cellules franchement malignes.

La numération globulaire sanguine est normale.

Le 20 avril, nous obtenons les résultats suivants :

urée = 0,45 gr/litre $\frac{C E}{C T} = \frac{0,3}{1,9} = 0,15$

K = 185 mg/litre

Depuis le 16, l'animal n'a plus été ponctionné mais nous devons réintervenir dans ce sens le 26 avril; trois litres sont ainsi obtenus. Le même jour nous avons :

$$\frac{C E}{C T} = \frac{0,36}{2,2} = 0,16$$

$$\frac{C I G}{C I P} = \frac{4,6}{5,7} = 0,80$$

$$K = 180 \text{ mg/litre}$$

L'animal ne pèse plus que 15,8 kg. Son abdomen est vide. Il est amaigri. Ses masses musculaires ont fondu.

Le 2 mai, l'ascite n'est pas réapparue.

Nous obtenons les dosages suivants : R.A. = 37,5 %

$$\frac{C I G}{C I P} = \frac{4,5}{5,8} = 0,77$$

$$K = 195 \text{ mg/litre}$$

Le 6 mai, nous rendons l'animal à ses propriétaires avec le traitement suivant :

1/4 comprimé de chlorothiazide

1/4 comprimé d'acétazolamide

Par la suite, nous apprenons que le traitement terminé, l'ascite est réapparue au mois de juillet. L'école étant fermée, le propriétaire décide de faire sacrifier, fin juillet, son animal.

Observation N° 3.

Mr. B..., 22, quai Perrache.

Chienne de type Berger allemand, 12 ans. présentée le 7 mars à la clinique médicale pour ascite.

Depuis 10 jours, le propriétaire a observé un ballonnement intense de l'abdomen. Après avoir disparu spontanément, ce phénomène a repris la veille.

Le sujet est très maigre, signe du flot positif, respiration accélérée et légèrement discordante, l'auscultation cardiaque nous permet de noter une tachycardie et un assourdissement des bruits.

Dès le 7 mars, nous commençons d'administrer le matin 0,250 gramme d'acétazolamide et 0,5 gramme de chlorothiazide.

Le 8 mars, ponction du liquide d'ascite. Nous obtenons 2 litres d'un liquide claire, limpide, dont la réaction de Rivalta sera négative.

Le 3 mars, nouvelle ponction après injection de 5 cm³ de Solucamphre. Le même jour, nous tuberculinons l'animal. La courbe thermique donne une réaction négative.

Les résultats de laboratoire sont les suivants :

Urée sanguine = 0,6 gr./litre.

R.A. = 42 %.

$$\frac{CE}{CT} = \frac{0,2}{2,8} = 0,07, \quad \frac{Cl G}{Cl P} = \frac{5,3}{7,1} = 0,75$$

Analyse d'urine : présence de pigments biliaires et traces d'albumine.

Du 9 au 13 mars, seulement avec le traitement médical, l'ascite disparaît progressivement.

Le sujet mange peu, urine beaucoup. Nous lui faisons des injections de vitamine C et de Vitamine PP.

Le 14 mars, l'ascite est disparue.

$$\text{Urée} = 0,65 \text{ gr./litre.} \quad \frac{CE}{CT} = \frac{0,10}{0,85} = 0,12$$

$$\text{R.A.} = 58 \% \quad \frac{Cl G}{Cl P} = \frac{9,5}{10,6} = 0,89 \quad K = 150 \text{ mg/litre}$$

temps de quick : 12 secondes.

Le 21 mars, avant de laisser partir l'animal repris par son propriétaire, nous obtenons les résultats d'analyse suivants :

Urée = 0,55 gr./litre.

$$\text{R.A.} = 52 \% \quad \frac{Cl G}{Cl P} = \frac{3,2}{5,7} = 0,56$$

$$\frac{CE}{CT} = \frac{0,3}{1,35} = 0,22 \quad K = 160 \text{ mg/litre}$$

temps de quick : 11 secondes.

Le propriétaire devra continuer une médication hépatorénale :

100 gouttes de Lespénéphryl par jour en 2 prises.

Observation N° 4.

Mr. R.... rue de Marseille, L...

Chien loulou blanc âgé de 11 ans.

L'animal est présenté le 13 février 1961 à la clinique médicale.

Le propriétaire signale l'augmentation de volume de l'abdomen de l'animal; celui-ci s'essouffle à la marche. Il s'agit d'une ascite d'origine cardiaque. A l'auscultation on perçoit un souffle systolique. Les urines présentent un anneau d'albumine, pas de pigments ni de sels biliaires.

Sous solucamphre, on pratique une ponction du liquide péritonéal. Nous recueillons environ 3 litres d'un liquide « eau de roche » à réaction de Rivalta négative.

Le propriétaire refusant l'hospitalisation de son animal, nous lui prescrivons le traitement suivant :

Diamox 0,125 gramme

Diurilix 0,250 gramme

Caréna 4 dragées

Solucamphre 50 gouttes

Le propriétaire devait nous ramener son animal avant 15 jours mais ce n'est que le 15 mars qu'ils se représentent à la consultation.

Le chien a bien supporté un traitement de plus d'un mois, il est plus gai, plus alerte, marche plus facilement. Une nouvelle ponction ne révèle la présence que d'un demi-litre d'épanchement.

Le 15 mars, nous pratiquons des prélèvements de sang en vue d'analyses :

Urée : 0,8 gr./litre.

$$\frac{CE}{CT} = \frac{0,55}{0,6} = 0,9$$

$$\frac{Cl G}{Cl P} = \frac{3,6}{5,3} = 0,68$$

K = 147 mg/litre

Nous conseillons au propriétaire de continuer le solucamphre et d'administrer tous les quinze jours, pendant une

semaine, 125 mg d'acétazolamide et 250 mg de chlorothiazide par jour.

Notre pronostic est réservé. Nous faisons part de nos craintes au propriétaire. Son chien âgé, cardiopathe, supporte pour l'instant nos thérapeutiques qui lui permettent de mener encore une vie presque normale.

Au mois de juin, le propriétaire nous a fait savoir qu'il avait fait sacrifier son animal.

Observation N° 5.

Mme C... B.

Chienne de 11 ans, présentée à un vétérinaire praticien rural à un moment où nous étions son aide.

Depuis plus de deux mois, cette chienne Berger Allemand souffre d'ascite progressivement apparue mais qui, lorsque nous voyons l'animal, a pris un volume considérable; l'abdomen est distendu, bien que nous n'ayons pas fait de ponction. En comparant avec des animaux déjà examinés et traités, nous estimons que le contenu péritonéal doit être supérieur à 6-7 litres de liquide. A l'examen clinique, nous notons la maigreur de l'animal qui contraste avec son abdomen en outre; le poids de celui-ci gêne considérablement les mouvements de la chienne qui cherche à se coucher en décubitus latéral.

L'examen cardiaque ne nous révèle aucun signe de cardiopathie. Nous répéterons soigneusement cet examen cardiaque d'autre fois, animal au repos, animal après un exercice, mais toujours vainement.

Le foie est normal, palpable dans sa partie supérieure. Le propriétaire nous dit que sa chienne a conservé un bon appétit.

Nous décidons d'essayer l'association Diamox-Diurilix pendant quelques jours pour voir si l'animal réagit favorablement à notre thérapeutique. Une ponction n'est pas envisagée pour l'instant.

Pendant 8 jours, la chienne recevra 250 mg d'acétazolamide et 500 mg de chlorothiazide tous les jours en 2 prises.

Une semaine plus tard, à notre visite, nous trouvons la chienne avec un abdomen considérablement réduit (de moitié environ). Elle est plus vive, ses mouvements sont facilités. L'appétit est conservé, les résultats sont spectaculaires.

Nous réduisons alors notre posologie de la moitié car nous envisageons un traitement plus long, moins brutal.

Pendant 15 jours, la chienne recevra :

125 mg d'acétazolamide

250 mg de chlorothiazide

A la fin de cette quinzaine, l'animal est revu. L'ascite n'est pas complètement asséchée mais elle est réduite à un volume minime compatible avec un exercice physique satisfaisant pour un chien de cet âge.

Nous prescrivons alors de supprimer toute thérapeutique une semaine sur deux, la posologie demeurant à 125 mg d'acétazolamide et 250 mg de chlorothiazide.

Nous avons revu cette chienne deux mois après le début du traitement. Il demeurait toujours une petite quantité de liquide dans le péritoine. L'appétit était excellent; le propriétaire constatait que l'animal répondait toujours favorablement à la prise des médicaments car il notait une abondante diurèse environ une heure après leur administration.

Observation N° 6.

M.C., O.

Ce chien, Berger allemand âgé de 6 ans, est présenté à la clinique médicale pour ascite légère, inappétence et polydipsie.

Le propriétaire ne désirant pas nous confier son animal, nous ordonnons, pour son chien, 125 mg d'acétazolamide et 250 mg de chlorothiazide par jour et nous lui donnons rendez-vous le 13 Mars 1961, c'est-à-dire 8 jours plus tard.

Le 6, nous obtenons les résultats suivants :

$$\frac{CE}{CT} = \frac{0,2}{3,8} = 0,05$$

$$\frac{CI G}{CI P} = \frac{5,7}{6,7} = 0,85$$

$$RA = 55 \%$$

Le 13, le propriétaire nous signale que son animal n'a pas supporté l'acétazolamide qu'il lui administrait le matin et qui

déclenchait des vomissements et de la diarrhée ; il lui a tout de même fait prendre le chlorothiazide.

L'animal a beaucoup uriné. Nous n'observons plus d'ascite mais l'inappétence demeure, due au syndrome hépatorénal révélé par les résultats des analyses du 6

Les dosages suivants sont effectués le 13 :

Urée 1,5 g/litre.

$$\frac{\text{Cl G}}{\text{Cl P}} = \frac{4,2}{6,7} = 0,63$$

$$\frac{\text{C E}}{\text{C T}} = \frac{0,6}{4,2} = 0,14$$

$$\text{RA} = 48 \%$$

Nous instituons un traitement hépatorénal à base de Lespénéphryl et d'Orthosiphène.

Observation N° 7

Epagneul breton de cinq ans, présenté le 24 Octobre 1960 à la clinique médicale pour ascite.

Abdomen considérablement gonflé de liquide. Le ventre est ballonné. Les parois abdominales tendues. Léger œdème du fourreau. Température normale 38°

A l'auscultation, on peut noter des anomalies de rythme tandis que la fréquence, l'intensité et le timbre des bruits sont normaux.

Le 25 Octobre : légère albuminurie urée sanguine 0,65 g/l.

$$\frac{\text{C E}}{\text{C T}} = \frac{1,6}{3,2} = 0,5$$

$$\text{pH} = 7,2$$

$$\text{RA} = 56 \%$$

Ponction de 3/4 de litre Rivalta positive.

Le 27 Octobre, tuberculation négative.

1/2 comprimé d'acétazolamide

1/2 comprimé de chlorothiazide.

Cette thérapeutique est aussitôt suivie d'effets dans les 24 heures qui suivent : l'œdème est résorbé, l'ascite elle-même disparaît.

Le 30 Octobre, au cours d'une analyse coproscopique systématique, le laboratoire de parasitologie observe la présence de *Angiostrongylus vasorum*.

Ainsi, nous pouvons penser connaître l'étiologie de cette ascite chez ce chien adulte qui souffre de strongylose cardiopulmonaire.

Jusqu'au 14 Novembre, nous continuons d'administrer « Diurilix » et « Diamox » à la posologie d'un demi comprimé de chaque, soit 250 mg et 125 mg. L'ascite est totalement disparue. Le 15 Novembre, nous rendons l'animal à sa propriétaire en lui ordonnant de lui administrer de petites cures successives d'une semaine séparées par 15 jours. Nous lui faisons connaître la gravité d'une telle strongylose.

Observation N° 8.

M. P., St J. d'A.,

Ce chien basset de 8 ans a déjà été soigné dans le service de chirurgie il y a dix huit mois pour une déchirure de la tunique abdominale.

Il est présenté le 11 Mars 1961 à la clinique médicale car depuis trois jours il présente une dilatation de l'abdomen sans signes généraux graves.

Le 11 Mars, ponction de 2 litres de liquide d'ascite à réaction de Rivalta négative.

Les prélèvements sanguins révèlent :

Urée sanguine 0,90 g/litre.

$$\begin{array}{rcl} \text{Cl G} & 9,3 & \\ \hline & & \\ \text{Cl P} & 10,3 & \\ \hline & & \\ \text{C E} & 0,2 & \\ \hline & & \\ \text{C T} & 3,45 & \\ \hline \text{RA} & = 60 \% & \end{array}$$

Temps de Quick 18, secondes (Windrope)
14,5 secondes (ordinaire)

On note aussi une albuminurie importante.

Pendant 3 jours, l'animal recevra 125 mg d'écétazolamide et 250 mg de chlorothiazide mais au troisième jour, l'animal présente de la diarrhée, de l'inappétence et un grand abattement. Nous décidons de réduire la posologie de moitié pendant 4 jours.

Le 13, après une ponction complète, le chien pesait 13,4 Kg. Le 15, repesé, il accuse 12,7 Kg. Cette perte de poids ne traduit pas un assèchement péritonéal car l'ascite se reforme.

Le 18 nouvelle ponction de 2 litres.

Le 23 Mars, ponction complète avant de rendre l'animal à son propriétaire qui le réclamait. Nous lui prescrivons le même traitement à savoir : 125 mg d'acétazolamide et 250 mg de chlorothiazide.

Nous apprenons par la suite que l'ascite continuait à se former et l'animal qui n'était plus ponctionné meurt le 6 avril.

Observation N° 9.

Mr. R..., Le C...

Ce chien, boxer de 18 mois, est présenté à la consultation de clinique médicale le 28 octobre 1961. Il est hospitalisé pour ascite consécutive à une cardiopathie déjà traitée par un vétérinaire : 4 ponctions de l'ascite; caréna et orthosiphène comme traitement médical.

Il présente une dyspnée accusée, un choc précordial très fort, une tachyarythmie. Il existe un souffle strident; l'aire de matité cardiaque est anormalement étendue; la radioscopie confirme l'existence d'un gros cœur.

Le 28, ponction du liquide d'ascite, deux litres environ. Ce liquide est clair, légèrement citrin; la réaction de Rivalta est légèrement positive; il y a peut être un début de péritonite car la région ombilicale, qui a déjà subi de nombreuses ponctions, est très sensible; mais il n'y a pas d'hyperthermie.

Le 29, le traitement suivant est commencé :

250 mg de chlorothiazide

125 mg d'acétazolamide

un comprimé de Caréna.

une injection de camphosulfonate de sodium

Le 31, au troisième jour du traitement, le liquide d'ascite est résorbé et ne réapparaît plus.

A partir du 6 novembre, la posologie des 2 diurétiques est diminuée de moitié jusqu'au 18 novembre, date à partir de laquelle l'animal ne reçoit plus que 125 mg de chlorothiazide et 60 mg d'acétazolamide seulement tous les 2 jours.

Le 21 novembre, le propriétaire reprend son animal auquel il devra administrer cinquante gouttes de Solucamphre par jour.

L'analyse du sang a donné les résultats suivants :

Le 14 novembre

$$\frac{\text{Cl G } 2,13}{\text{Cl P } 3,9} = \frac{\quad}{\quad} = 0,54$$

R.A. = 46 %.

K = 145 mg/litre.

Le 21 novembre

$$\frac{\text{Cl G } 2,1}{\text{Cl P } 4,26} = \frac{\quad}{\quad} = 0,58$$

R.A. = 50 %

K = 140 mg/litre.

Observation N° 10.

Mme C..., B...

Le 29 avril 1961 est hospitalisé en clinique un chat noir, castré, âgé de 2 ans, pour ascite.

Une légère hyperthermie recule la tuberculination pratiquée le 5 mai et qui fut négative.

L'analyse d'urine révèle une albuminurie importante.

Le 6, nous administrons, sans ponction préalable 1/4 de comprimé de chacun de nos deux sulfamides, mais le 10 nous devons interrompre notre thérapeutique à cause d'une gastroentérite infectieuse dont la Kamycine aura raison, à raison de 50 centigrammes par jour pendant 3 jours.

Le 14 mai, l'animal guéri du typhus reçoit à nouveau 125 mg de chlorotiazide et 60 mg d'acétazolamide par jour.

Le 19 mai, l'ascite est disparue après une période de polyurie.

Le 22, le propriétaire reprend son animal, l'abdomen est normal et ne nécessite pas de traitement d'entretien.

Observation N° 11.

M. M..., 8 bis, rue Hugues Guerin

Chat gris, un an et demi, présenté à la clinique médicale le 11 décembre 1961 pour ascite.

Ventre de batracien.

Température 39° 1

Le même jour, ponction d'un quart de litre d'un liquide limpide, citrin, à réaction de Rivalta très légèrement positive.

Le 13, l'animal sera tuberculiné, cette tuberculation sera négative. Le même jour, nouvelle ponction pour évacuer tout le liquide péritonéal.

A partir de ce jour, nous instituons comme thérapeutique 125 mg de chlorthiazide en association avec 60 mg d'acétazolamide.

Ce traitement poursuivi pendant une semaine donne de bons résultats; l'abdomen est normal, l'ascite ne se reforme plus, il y a une polyurie abondante, la température demeure toujours voisine de 39°, l'animal mange bien et son état général est nettement amélioré.

Le 20 décembre, le propriétaire reprend son animal. Nous lui ordonnons de continuer le traitement encore une semaine.

Observation N° 12.

M. B..., St-C.

L'animal, un chien berger allemand, âgé de 6 ans, est présenté le 14 mai 1960, à la clinique médicale.

Depuis un temps assez long, le propriétaire avait remarqué que l'abdomen de son chien augmentait de volume; à

l'examen l'abdomen est distendu, les flancs ballonnés; à la succussion on perçoit nettement le signe du flot.

La température est de 39°.

La ponction laisse échapper un liquide clair, limpide, légèrement ambré, sur lequel nous faisons pratiquer au laboratoire une réaction de Rivalta qui se révèle négative.

L'animal est hospitalisé le jour même avec le diagnostic d'ascite. Il reçoit un comprimé d'acétazolamide dosé à 250 mg.

Le même jour, nous pratiquons une seconde ponction, réduite comme la première fois à un quart de litre, car l'animal s'essouffle avec une nette tachycardie.

L'analyse d'urine montre une légère albuminurie et des traces de pigments biliaires. Au cours de son hospitalisation, après contrôle de la stabilité de sa température, le chien sera tuberculiné; cette réaction sera négative.

Le 15 mai, 1,5 comprimé d'acétazolamide, une ponction légère.

Les 16 et 17 mai, 1,5 comprimé, une seule ponction le 16. L'animal urine abondamment et l'aspect de son abdomen se modifie, l'appétit est conservé, on note une soif exagérée.

Le 18 mai, il reçoit 3 comprimés soit 750 mg ce qui est énorme, nouvelle ponction sous tonocardiaque avant et après l'intervention.

Le 19 mai, une respiration discordante apparaît, l'amaigrissement s'accroît, l'animal est légèrement prostré et hébété. Il urine de façon très abondante et conserve un bon appétit. Nouvelle ponction et 1,5 comprimé d'acétazolamide.

Les 20 et 21, chaque jour, 1,5 comprimé d'acétazolamide : nous n'observons aucun changement notable, le liquide d'ascite se reforme toujours malgré le diurétique et les ponctions.

Le 22, 1,5 comprimé et sous tonocardiaque ponction presque complète de 2 litres de liquide d'ascite.

Le 23, nouvelle ponction d'environ 2 litres. Quotidiennement, le chien reçoit toujours 375 mg d'acétazolamide. A partir de ce jour, l'ascite ne se reformera plus.

Les jours suivants, nous poursuivons l'administration de l'acétazolamide aux mêmes doses.

A partir du 30 mai, nous réduisons la dose à 250 mg puis 125 mg à partir du 3 juin. Le 5, nous arrêtons l'administration du diurétique.

Le 28 mai et le 2 juin, nous avons fait faire le dosage de la réserve alcaline et la mesure du pH

R.A. : 50 % puis 47 %

pH 6,7 puis 6,7

azotémie : 0,35 gramme par litre

il n'y a plus d'albumine dans les urines.

Le 9 juin, le propriétaire reprend son animal, il ne présente plus d'ascite bien que le traitement soit arrêté depuis 4 jours.

Observation N° 13.

M. F..., 107 Rue Garibaldi, L.

Cette observation ne concerne pas un cas d'ascite mais nous intéresse car il s'agit d'un chien soumis à une longue administration de nos deux diurétiques sulfamidés.

Ce chien caniche marron âgé de six ans sera hospitalisé à 3 reprises au cours de l'année 1960-1961.

Le 12 décembre 1960 cet animal est présenté à la clinique médicale parce qu'il urine difficilement; une forte odeur urineuse se dégage de sa gueule. Le sondage urétral pratiqué en vue d'une prise d'urine montre la présence de calculs dans l'urètre. Une prise de sang est faite pour analyse; l'animal était soumis depuis une quinzaine à un traitement à 250 mg d'acétazolamide, prescrit antérieurement lors d'une période d'oligurie.

Le 13 décembre, nous avons :
urée sanguine : 3 grammes par litre

$$\frac{C E}{C T} = \frac{1,2}{2,2} = 0,55$$

dans l'urine : Pigments biliaires +

Albumine +

cristaux de nitrate d'urée +

Les 14, 15 et 16 décembre, l'animal reçoit quotidiennement 150 gouttes de Lespénéphyl, 2 ampoules d'Orthosiphène, 100 ml de sérum glucosé isotonique et 2 ml de Lispamol.

Le 16, l'animal urine abondamment; le cathétérisme urétral nous permet de constater l'absence de calculs, l'animal est rendu à son propriétaire qui recommence à lui administrer du Diamox: 250 mg par jour.

Le 20 février 1961, l'animal est à nouveau hospitalisé, mictions nombreuses mais au goutte à goutte.

Nous commençons : Diamox 250 mg

Diurilix 500 mg par jour.

Sous l'effet de cette thérapeutique, l'animal urine en plus grande quantité mais toujours avec difficulté.

Le 22 mars, l'animal quitte le service, la crise de lithiase urinaire terminée. Pendant son séjour, deux analyses de sang ont été faites :

Le 2 mars :

urée 0,7 gramme par litre

$$\frac{\text{Cl G} \quad 7,3}{\text{Cl P} \quad 9,1} = \frac{\quad}{\quad} = 0,8$$

$$\text{R.A.} = 48 \%$$

$$\frac{\text{C E} \quad 0,8}{\text{C T} \quad 3,1} = \frac{\quad}{\quad} = 0,26$$

$$\text{K} = 162 \text{ mg par litre}$$

Le 15 mars :

urée : 0,5 gramme par litre

$$\frac{\text{Cl G} \quad 9,4}{\text{Cl P} \quad 10,5} = \frac{\quad}{\quad} = 0,89$$

$$\text{R.A.} = 42 \%$$

$$\frac{\text{C E} \quad 0,55}{\text{C T} \quad 1,7} = \frac{\quad}{\quad} = 0,32$$

$$\text{K} = 155 \text{ mg par litre}$$

Jusqu'au 13 mai, ce chien recevait chez son propriétaire 250 mg d'acétazolamide et 500 mg de chlorothiazide.

Le 13 mai, l'animal est hospitalisé pour faire un bilan, au moyen d'analyses. Il restera jusqu'au 10 juin.

Le 14 mai, nous obtenons :

$$\frac{\text{Cl G}}{\text{Cl P}} = \frac{4,8}{6,6} = 0,73$$

$$\text{R.A.} = 46 \%$$

$$\text{K} = 170 \text{ mg par litre.}$$

Puis ultérieurement :

	18 mai	29 mai	9 juin
urée	0,60 g/litre	0,55 g/litre	0,90 g/litre
Cl G	3,6	3,9	3,9
Cl P	$\frac{3,6}{5,7} = 0,64$	$\frac{3,9}{5,6} = 0,69$	$\frac{3,9}{5,8} = 0,70$
R.A.	39 0/0	34 0/0	35 0/0
C E		0,6	0,55
C T	$\frac{0,6}{0,55} = 0,17$	$\frac{0,6}{2,4} = 0,25$	$\frac{0,55}{2,4} = 0,23$
K	164 mg/litre	155 mg/litre	175 mg/litre

4) Résultats de nos observations - Discussion.

Résultats favorables :

— Disparition de l'ascite sans ponction: 2 cas (dont un chat).

— L'ascite ne se reforme plus et disparaît après une première ponction incomplète: 7 cas.

Résultats défavorables:

Traitement ayant nécessité plusieurs ponctions: 2 cas.

Échec: 1 cas

L'observation n° 13 est rapportée à cause de l'intérêt que présente ce chien qui a reçu pendant plusieurs mois de fortes doses d'acétazolamide et de chlorothiazide, sans en subir les inconvénients.

Dans les 7 cas où une seule ponction fut faite — on peut considérer qu'elle n'était pas nécessaire au traitement — cette unique ponction a été faite simplement dans un but diagnostique, pour préciser la nature de l'épanchement péritonéal.

Dans les 2 cas défavorables, les ponctions étaient indispensables mais n'ont pas permis d'améliorer le pronostic.

L'échec est survenu sur l'animal dont le bilan clinique très défavorable rendait le pronostic pessimiste :

albuminurie importante

$$\text{rapport } \frac{\text{C E}}{\text{C T}} = \frac{0,2}{3,45} = 0,06$$

temps de Quick : 18 secondes.

Quant aux autres, si les animaux ne sont pas guéris au sens anatomopathologique du mot, ils le sont cliniquement. Dans tous les cas traités, nous considérons comme guéris les animaux qui peuvent continuer à vivre à peu près normalement grâce à notre association thérapeutique.

On pourra nous faire remarquer que nous avons souvent utilisé de concert avec les sulfamides certains tonicardiaques. Pourtant avec ces seuls tonicardiaques il n'avait jamais été constaté les résultats que nous avons obtenus ici.

Discussion des résultats :

L'efficacité des diurétiques sulfamidés est à l'origine même de leurs inconvénients, liés, pour la plupart, à des troubles ioniques susceptibles de rompre l'équilibre humoral.

Averti par les nombreuses publications des médecins de l'homme du danger de l'*hypokaliémie* dans le traitement des ascites au moyen des salidiurétiques sulfamidés, toutes les fois que cela nous a été possible au cours de l'hospitalisation des animaux traités, nous avons effectué des mesures de la kaliémie au moyen du photomètre à flamme. Chez le chien la valeur en milligrammes par litre du potassium plasmatique est normalement de 190 à 250 d'après Laudat, de 170 à 195 mg/litre selon Sabjan soit environ 4,6 milli-équivalents par litre.

Les dosages au cours de notre expérimentation ont été les suivants :

Observation N° 1.

+ 1 ^{er} jour du traitement	175 mg/litre
+ Après 8 jours d'administration journalière de 250 mg de chlorothiazide et 125 mg d'acétazo- lamide	188 mg/litre
+ Après 15 jours à la même posologie	164 mg/litre

Observation N° 2 : même posologie.

+ 1 ^{er} jour	180 mg/litre
+ Après 10 jours	185 mg/litre
+ Après 15 jours	180 mg/litre
+ Après 21 jours	195 mg/litre

Observation N° 3 : 500 mg de chlorothiazide et 250 mg d'acétazolamide par jour

+ Après 15 jours	160 mg/litre
------------------------	--------------

Observation N° 4.

Posologie quotidienne : 250 mg de chlorothiazide, 125 mg d'acétazolamide.

+ Après 30 jours	147 mg/litre
------------------------	--------------

Observation N° 12.

Le 20 février nous débutons avec 500 mg de chlorothiazide et 250 mg d'acétazolamide administrés tous les jours pendant plus de 3 mois.

+ Le 2 mars	165 mg/litre
+ Le 15 mars	155 mg/litre
+ Le 14 mai	170 mg/litre
+ Le 18 mai	164 mg/litre
+ Le 29 mai	155 mg/litre
+ Le 9 juin	175 mg/litre

Nous constatons donc qu'il n'est pas apparu d'hypokaliémie nette chez nos animaux au cours de leur traitement.

Il peut y avoir une explication simple de ces résultats qui semblent trop optimistes comparés, par exemple, aux 10 cas de cirrhose ascitique traités au moyen du chlorothiazide par Gaultier et coll., où l'emploi de ce diurétique a provoqué de façon

constante hypokaliémie, hypochlorémie, hyperammoniémie. Déjà en médecine humaine il faut remarquer que les accidents d'hypokaliémie, avec répercussions cliniques graves, ne se rencontrent que lors d'ascites cirrhotiques et jamais à la suite d'ascite ou d'œdème cardiaques; c'est ainsi que Cattani a pu écrire : « L'hypokaliémie des cirrhotiques traités par les salidiurétiques est imprévisible. Elle est cependant beaucoup plus fréquente que chez les cardiaques qui supportent en général très bien ces médicaments. Cela est probablement dû à ce que le capital potassique des cirrhotiques est généralement très abaissé, parfois seulement égal aux 2/3 de ce qu'il devrait être ».

Nous n'avons traité au cours de notre travail que des ascites cardiaques, dues à une stase sanguine (cardiopathies, angiostrongylose...); chez nos malades l'atteinte hépatique ou rénale n'était que secondaire, résultat de la congestion passive du foie et du rein.

D'autre part, par leur régime propre, les carnivores trouvent facilement l'apport alimentaire en potassium qui leur est nécessaire. Cependant il est sage de toujours surveiller l'apparition d'une hypokaliémie; si on ne peut suivre grâce au laboratoire, les variations du taux de potassium plasmatique il est nécessaire d'ajouter une administration quotidienne régulière de ClK, à la dose d'au moins deux grammes, dès l'apparition de signes pouvant être rattachés à un désordre électrolytique : asthénie, paralysie du type flasque, anorexie, dilatation gazeuse intestinale.

Du point de vue de l'acidose, nous n'avons pas noté chez nos malades de graves variations de la réserve alcaline : en trois mois aux doses de 250 mg la réserve alcaline du chien de l'observation N° 12 est passée de 42 à 35 volumes pour cent tandis que le rapport chloré érythroplasmatique demeurait normal 0,69.

Régulièrement, l'administration des deux sulfamides a été suivie d'une *diurèse* abondante apparue en quelques heures.

Nous n'avons jamais noté d'intolérance au chlorothiazide; seul l'acétazolamide peut quelquefois provoquer des vomissements probablement liés à l'inhibition de l'anhydrase carbonique qui se traduit par une augmentation de la teneur en acide du suc gastrique, et une très nette diminution du taux de sécrétion de l'estomac du chien (Rehm et coll.).

CONCLUSIONS

Cette étude, après un rappel de l'activité du chlorothiazide chez le chien, nous a permis de voir l'intérêt de son association avec l'acétazolamide dans le traitement des ascites des carnivores.

1°) Bien qu'il soit, comme l'acétazolamide, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, le chlorothiazide semble agir avant tout sur l'excrétion tubulaire du chlore.

Le chlorothiazide provoque une diurèse abondante débutant vers la deuxième heure après l'administration orale et se poursuit pendant 12 heures. L'élimination des électrolytes porte essentiellement sur le chlorure de sodium. L'accroissement de l'élimination du potassium est moins important qu'avec l'acétazolamide; le chlorothiazide augmente peu l'élimination des bicarbonates.

2°) L'association chlorothiazide-acétazolamide à la posologie quotidienne chez le chien de 20 mg/kg de chlorothiazide et de 10 mg/kg d'acétazolamide, répartis en deux prises (soit 1/2 comprimé de Diamox et de Diurilix prodie c'est-à-dire 125 mg d'acétazolamide et 250 mg de chlorothiazide), nous a permis dans 9 cas sur 12 d'ascite d'obtenir un assèchement des épanchements péritonéaux. L'animal a pu alors reprendre une vie presque normale, résultat très intéressant pour les vétérinaires canins qui souvent devaient envisager des ponctions nombreuses et répétées pour obtenir une amélioration clinique souvent moins spectaculaire.

Ce traitement n'a pas engendré de gros inconvénients du point de vue des perturbations électrolytiques sanguines; la kaliémie, l'acidose sanguine ne se sont jamais modifiées au point de nous faire interrompre notre thérapeutique.

Cependant, si le bilan hépato-rénal est très pessimiste, si l'animal ne répond pas favorablement aux diurétiques sulfamidés, il est vain de vouloir persévérer dans ce sens car ce serait aller vers les troubles que nous avons toujours redoutés.

En dehors de ces cas défavorables (un sur quatre), qui ne sont pas directement fonction de l'importance, du volume de l'ascite, l'association chlorothiazide-acétazolamide justifiera la place de choix qu'elle doit occuper dans le traitement de l'ascite des carnivores domestiques.

Vu :

LE DIRECTEUR DE L'ÉCOLE
VÉTÉRINAIRE DE LYON
FLORIO

LE PROFESSEUR
DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE
FLORIO

LE DOYEN DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE LYON
HERMANN

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
LEVRAT

Vu et permis d'imprimer :

LYON, le 20 Juin 1962

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ :
Pierre LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- 1) BAER (J-E), LEIDY (H-L), BROOKS (A-V), BEYER (K-H).
The physiological disposition of chlorothiazide in the dog.
J. Pharmacol. Exper. Therap. 1959, 125, 4, 302.
- 2) BALKISSOON (B), SPELLMAN (M), HAWTHORNE (E).
Blood volume intracellular and extracellular fluid spaces in normal dogs with ascites secondary to severe tricuspid insufficiency.
Amer. J. of Physiology 1956, 184, 282-286.
- 3) BARAC (G).
Renal effect of chlorothiazide on the burned dog.
Arch. Int. de Pharmacodyn. et de Thérapie. 1958, 116, 1-2, 249.
- 4) BAYLESS (R-I-S), MARRACK (D), PIRKIS (J), RESS (J-R), ZILVA (J).
The use of chlorothiazide in the treatment of edema. A comparison with other diuretic agents.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1958, 71, 442-449.
- 5) BEYER (K-H).
Chlorothiazide: preclinical evaluation as a saluretic agent.
Merck Sharp Res. Lab. West point. 1957.
- 6) BEYER (K-H).
The mechanism of action of chlorothiazide.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1958, 71, 363-379.
- 7) BORGATTI (G), MARTINI (E), ROWINSKI (P), USUELLI (F).
Fisiologia degli animali domestici.
Libreria Universitaria, L. Tinarelli, Bologne 1956.
- 8) CACHIN (M).
Le traitement des ascites cirrhotiques par l'acétazolamide et le chlorothiazide.
Entretien de Bichat 1959, *Médecine*, 75, 80.
- 9) CAROLI (J) et PÉQUIGNOT (G).
Résultats obtenus avec les méthodes actuelles du traitement des ascites cirrhotiques.
Bull. Acad. Nat. Méd. 1958, 142, 31-32, 799.
- 10) CATTAN (R), CAROLI (J), DEBRAY (Ch), PÉQUIGNOT (G), VESIN (P).
Possibilités et limites de la médication diurétique dans les cirrhoses du foie avec ascite et œdème.
Presse Médicale 1962, 70, 7, 337.

- 11) CORTICELLI (B).
L'ascite del cane.
Supplement à Veterinaria Italiana 1960. 11, 2-3, 163.
- 12) CROSLEY (A-P), CULLEN (R-C), WHITE (D), FREEMAN (J-F),
CASTILLO (C-A), ROWE (G-G).
Studies on the mechanism of action of chlorothiazide in cardiac and renal diseases :
1°) Acute effects on renal and systemic hemodynamics and metabolism.
2°) Acute effects on electrolyte and acid-base metabolism.
J. Lab. Clin. Med. 1960, 55, 2, 182.
- 13) DARRASPEN (E), LOMBARD (Ch), FLORIO (R), JOUBERT (L).
Contribution à l'étude des œdèmes : les ascites juvéniles du chien.
Rev. de Médec. Vétér. 1946.
- 14) DAVID (J).
Potassium et diurétiques - Variations de la kaliémie au cours des traitements diurétiques.
J. de Méd. et de Chir. Prat. 1961, 132, 919.
- 15) ELLEBERGER (W), BAUM (H).
Handbuch der Vergleichenden Anatomie der Haustiere.
J. Springer Edit. Berlin 1932.
- 16) EUZEBY (J).
Les maladies vermineuses des animaux domestiques et leur incidence sur la pathologie humaine.
Tome I, fascicule I, Vigot Fr. Edit. Paris 1961.
- 17) FLORIO (R).
Cours magistraux. *Années 1960-1961.*
- 18) FLORIO (R).
Sur la dynamique de l'ascite.
Revue de Méd. Vét. 1961. 112, 363.
- 19) FORD (R-V), MOYER (J-H), SPURR (C-L).
Clinical and laboratory observations on chlorothiazide, an orally effective non mercurial diuretic agent.
Arch. Intern. Med. 1957. 100, 582.
- 20) FORD (R-V), SPURR (C-L).
Electrolyte excretion patterns due to chlorothiazide, a new orally effective diuretic agent.
Am. J. Med. 1957. 22, 965.
- 21) FORD (R-V).
Diuretic therapy of congestive heart failure.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1958. 71, 397-408.
- 22) FOUCAULT (J-P).
Comment prévenir les hypokaliémies survenant au cours d'un traitement par le chlorothiazide.
Sem. Hôp. 1960. 36, 2, 160.

- 23) FRIEDBERG (C-K), HALPERN (M).
Effect of carbonic anhydrase inhibitor 6063. (2. acetylamino - 1-3-4 thiadiazole - 5 sulfonamide) on renal excretion of fluid and electrolytes in patients with congestive heart failure.
Federation Proc. 1952. 11, 49.
- 24) FRIEDBERG (C-K), TAYLOR (R).
The effect of intravenous administred 6063. on fluid and electrolytes in normal subjects and patients with congestive heart failure.
Of. Clin. Invest. 1952. 31, 1074.
- 25) GAULTIER (M), FOURNIER (E), ZEITOUN (P).
Le traitement de l'ascite cirrhotique par le chlorothiazide.
Therapie 1959, 14, 6, 1018.
- 26) GILMAN (A).
The mechanism of diuretic action of the carbonic anhydrase inhibitors.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1958. 71, 355-362
- 27) GOODKIN (J-M), HARVEY (N-R), RICHARDS (W-D).
Use of chlorothiazide in the treatment of edema.
Am. J. Med. Sc. 1958, 235, 164.
- 28) GROULADE (J), GROULADE (P).
Proteines, glyco et lipoproteines du serum de chien normal selon son age.
Bull. de l'Acad. Vét. 1957, 30, 203.
- 29) GUILBAUX (J-E).
De l'utilisation de l'acétazolamide en clinique médicale.
Thèse Doct. Vétér. Toulouse 1958 - *Imprimerie Ouvrière.*
- 30) GUILLOT (B).
Les diurétiques sulfamidés.
Officine et Techniques 1960, 4, 6.
- 31) HASARD (R), BOISSIER (J-R).
Diurétiques.
Gaz. Méd. de France, 1960, 1358-1360.
- 32) HOBER (R).
Effect of some sulfonamide on renal secretion.
Proc. Soc. Exped. Biol. and Med. 1942, 49, 97.
- 33) JUNG (L).
Cours magistraux - *Années* 1958-1959.
- 34) KESSLER (R-H), HIERHOLZER (K), GURD (R-S), PITTS (R-F).
Localization of action of chlorothiazide in the nephron of the dog.
Amer. J. Physiol. 1956. 196, 6, 1346.
- 35) LARAGH (J-H).
Some effects of chlorothiazide on electrolyte metabolism and

its use in œdematous states.

Ann. N. Y. Acad. Sci. 1958, 71, 409-419.

- 36) LARAGH (J-H), HEINEMAN (H-O), DEMARTINI (F-K).
Effect of chlorothiazide on electrolyte transport in man : its use in treatment of edema of congestive heart failure, nephrosis and cirrhosis.
J.A.M.A. 1958. 166, 145.
- 37) LAROCHE (C), NENNA (A).
La chlorothiazide.
Presse Médicale 1959. 67, 14. 549.
- 38) LAROCHE (C), LAGRUE (G), CAQUET (R), LAUDAT (M-H).
Rein et hypokaliémie.
Presse Médicale 1959, 67, 8.
- 39) LAUDAT (M-H), ROGER (H), BINET (L).
Traité de physiologie.
Masson Edit. 1927, 7, 84.
- 40) LESPAGNOL (A), OSTEUX (R), BAR (D).
Recherches d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.
Bull. Soc. Chim. Biologique 1961, 43, 5-6, 789.
- 41) LEVY (M), GEISSMAN (J), TICHIT (P).
Action du chlorothiazide sur les électrolytes plasmatiques, globulaires, musculaires.
Ann. Biol. Clin. Fr. 1960, 18, 3-4, 231.
- 42) LIGOU (J-C), NAHAS (G-G).
Etude expérimentale du chlorothiazide.
J. de Physiologie 1959. 51, 4, 749.
- 43) LIGOU (J-C), NAHAS (G-G).
Etude clinique du chlorothiazide.
Presse Médicale 1959. 67, 17, 676.
- 44) MAREN (T-H-E), MAYER (E), WADSWORTH (B-C).
Carbonic anhydrase inhibition.
1°) The pharmacology of diamox.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1958. 95, 199.
- 45) MAREN (T-H-E).
Carbonic anhydrase inhibition.
4°) The effect of metabolic acidosis on the response to diamox.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1958, 98, 159.
- 46) MAREN (T-H-E), SORSDAHL (O-A), DICKHAUS (A-J).
Renal action of acetazolamide in extracellular alkalosis of K deficiency.
Amer. J. of Physiology 1961. 200, 1, 170.
- 47) MARIE (C).
Le temps de Quick, test d'insuffisance hépatique chez le chien.
Thèse Doct. Vétér. Lyon, 1959.

- 48) MOUQUIN (M).
Indications et choix des diurétiques dans l'insuffisance cardiaque.
Presse Médicale 1961, 69, 13, 595
- 49) NOVELLO (F-C), SPRAGUE (J-M).
Benzothiadiazine dioxyde as novel diuretic.
J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 2028.
- 50) PATHÉ (G), GIOANNI (T), MOREL (A).
Première expérimentation d'un diurétique nouveau: le chlorothiazide.
Marseille Médical 1958, 8, 651.
- 51) PÉQUIGNOT (G), PÉQUIGNOT (E), CAROLI (J).
Effets toxiques retardés après traitement d'ascites cirrhotiques par le chlorothiazide.
Sem. des Hôpitaux de Paris, 1960, 36, 28, 1801.
- 52) PHILPOT (F-J), PHILPOT (J-St-L).
A modified colorimetric estimation of carbonic anhydrase.
Biochem. J. 1936, 34, 1163.
- 53) PINES (I), SALAZAR (E), LOPEZ (T).
Antiarrhythmic properties of chlorothiazide.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1958, 71, 380-387.
- 54) READ (A-E), LAIOLAW (J-L), HASLAM (R), SHERLOCK (S).
Le chlorothiazide dans les affections hépatiques.
Arch. Mal. Appar. Digest. Mal. Nutrit. 1958, 47, 9, 937.
- 55) REHM (W-S), CANOSA (C-A), SCHLESINGER (H-S), CHANDLER (W-K), DENNIS (W-H).
Effect of diamox on potential difference resistance and secretory rate of dog's stomach.
Amer J. of Physiology 1961, 200, 5, 1074.
- 56) RELMAN (A-S), ETSTEN (B), SCHWARTZ (W-B).
The regulation of renal bicarbonate reabsorption by plasma carbon dioxide tension.
J. Clin. Investig. 1953, 32, 972.
- 57) ROBLIN (R-O), CLAPP (J-W).
The preparation of heterocyclic sulfonamides.
J. Amer. Chem. Soc. 1950, 72, 4890.
- 58) ROCHE (M), VERA (J).
Diagnostic et traitement de l'hypopotasémie.
Presse Médicale 1954, 62, 79, 1642.
- 59) SABJAN (I).
K du sérum sanguin des cheveaux, bovins, ovins et chiens.
Veterinaria Sarajevo 1955, 4, 69.
- 60) SCHREINER (G-E).
Chlorothiazide in renal disease.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1958, 71, 420-429.

- 61) SHERLOCK (S), READ (A-E), LAIOLAW (J-L), HASLAM (R).
Chlorothiazide in liver disease.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1958, 71, 430.
- 62) SPRAGUE (J-M).
The chemistry of diuretics.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1958, 71, 328.
- 63) TREMOLIÈRES (J), DERACHE (R).
Données actuelles sur le métabolisme du Na et du K.
Presse Médicale 1954, 62, 25, 535.
- 64) TRICOT (R), MAURAT (J-P).
Nouveaux diurétiques, avantages et inconvénients.
Revue du Praticien. 1960. 10, 33, 3643.
- 65) VACHON (A), LAMBERT (R), ALEX (R), BEL (A).
Utilisation dans les cirrhoses ascitiques d'un nouveau diurétique non mercuriel, l'acétazolamide.
Arch. Mal. Appar. Digest. Mal. Nutrit. 1957, 46, 3, 210.
- 66) VANDER (A-J), MALVIN (R-L), WILDE (W-S), SULLIVAN (L-P).
Localization of the site of action of chlorothiazide by stop-flow analysis.
J. Pharmacol. Exper. Therap. 1959, 125, 1, 19-22.
- 67) VESIN (P).
Etude critique de certains aspects de la physiologie rénale.
Presse Médicale 1959, 67, 56, 2095.
- 68) VESIN (P), CATTAN (R).
Les indications des nouveaux diurétiques dans les œdèmes cirrhotiques.
Rev. du Praticien. 1960. 10, 8, 817.
- 69) WALKER (W-G), COOKE (C-R), PAYNE (J-W), BAKER (C-R), ANDREW (D-J).
Mechanism of renal potassium secretion studied by a modified stop-flow technique.
Amer. J. of Physiology, 1961. 200, 6, 1133.

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
PREMIERE PARTIE.	
1. Historique	12
2. Le Chlorothiazide	13
Etude physico-chimique	13
Etude pharmacologique	13
Cycle du chlorothiazide	16
Toxicité	17
3. Comparaison avec les autres diurétiques	18
4. Mode d'action du chlorothiazide	19
5. Perspectives thérapeutiques	21
DEUXIEME PARTIE.	23
1. L'ascite des carnivores domestiques	23
2. Mode d'administration et posologie des 2 sulfamides	24
3. Observations cliniques	25
4. Résultats de nos observations - Discussion	42
Conclusions	47
Bibliographie	49

